

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-051355

(43)Date of publication of application : 28.02.1995

---

(51)Int.Cl.

A61L 31/00

A61L 33/00

C08F 30/02

C08F 30/08

---

(21)Application number : 05-199579

(71)Applicant : KURARAY CO LTD

(22)Date of filing : 11.08.1993

(72)Inventor : SUHARA GYOKKO  
SHIGEHISA TAKAHIDE  
AKASU HIROYUKI  
HIGAKI TATSUHIKO

---

## (54) MEDICAL SYNTHETIC HIGH POLYMER AND MEDICAL MATERIAL

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a medical synthetic high polymer having excellent blood compatibility by processing a medical synthetic high polymer having a specific phosphoryl choline group content, and a specific content of a silane-containing monomer unit which produces silanol groups when subjected to hydrolysis.

**CONSTITUTION:** A synthetic high polymer having a phosphoryl choline group content in the range of 5 to 90 mol.% and a content of a silane-containing monomeric unit which produces silanol groups when subjected to hydrolysis in the range of 0.01 to 10 mol.% is used as a medical material or is used for coating the surface of a foundation to produce a medical material. The medical synthetic high polymer has excellent blood compatibility and scarcely form thrombi when blood is brought into contact therewith. A medical coated with the medical synthetic high polymer film maintains blood compatibility stably for a long period of use because the medical synthetic high polymer film will not easily come off.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.06.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 04.02.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-51355

(43) 公開日 平成7年(1995)2月28日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 31/00		C 7252-4C		
		C 7252-4C		
C 0 8 F 30/02	M N S			
	M N U			

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平5-199579	(71) 出願人	000001085 株式会社クラレ 岡山県倉敷市酒津1621番地
(22) 出願日	平成5年(1993)8月11日	(72) 発明者	須原 玉光 岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
		(72) 発明者	重久 隆秀 岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
		(72) 発明者	赤須 弘幸 岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラレ内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医療材料用合成高分子および医療材料

(57) 【要約】

【構成】 ホスホリルコリン基の含有量が5～90モル%および加水分解によりシラノール基を生成するシラン含有単量体単位の含有量が0.01～10モル%である医療材料用合成高分子、および該医療材料用合成高分子を基材表面に被覆した医療材料。

【効果】 本発明の医療材料用合成高分子は血液適合性に優れており、血液と接触しても血栓が生じにくい。また、本発明の医療材料は、基材表面に被覆された血液適合性に優れた合成高分子が容易に脱離することがないので、血液適合性が長期間にわたって安定に保持される。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ホスホリルコリン基の含有量が5～90モル%および加水分解によりシラノール基を生成するシラン含有単量体単位の含有量が0.01～10モル%である医療材料用合成高分子。

【請求項2】 請求項1記載の医療材料用合成高分子を基材表面に被覆した医療材料。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医療用具、人工臓器等の医療材料として好適な医療材料用合成高分子、および該合成高分子を基材表面に被覆した血液適合性に優れた医療材料に関する。

【0002】

【従来の技術】近年人工臓器等の医療材料の開発が活発に行われているが、この技術分野においては生体適合性の問題が存在しており、特に血液凝固を引き起さず、補体系を活性化しないような血液適合性に優れた医療材料の開発が所望されている。血液適合性に優れた医療材料を得る方法として、主として下記の3種類の方法が試みられている。

①生体適合性に優れた合成高分子を原料として用い成形する方法、または該合成高分子で医療材料表面を被覆する方法。

②ヘパリン、ウロキナーゼ等の抗凝固性生理活性物質を医療材料に添加または医療材料表面に結合させる方法。

③コラーゲン、生体弁等の生体材料を原材料として用いる方法。

上記②及び③の方法では、原材料として使用する生理活性物質や生体材料が天然物であるため高価な上に、医療材料の製造条件あるいは保存条件によっては血液適合性が失われる等の問題点がある。それ故に比較的安価に大量生産可能な、生体適合性に優れた医療材料用合成高分子の開発が強く望まれ、盛んに研究されている。

【0003】リン脂質は生体膜の主要な構成成分であり、細胞の膜様構造に特異的に存在しており、リン脂質単独あるいは膜タンパク質との相互作用を介して生体膜の機能に関与していることが知られている。このことからリン脂質のみならず、リン脂質に類似した化合物は生体適合性に優れていると考えられ、近年盛んに研究されている。例えば、特開昭54-63025号公報には、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（以下「MPC」と略称する）およびその製造方法が記載されており、MPC単独の重合体およびMPCとメチルメタクリレートとの共重合体が生体適合性に優れていることが示されている。特開平3-39309号公報には、MPCとメタクリル酸エステルとの共重合体が血小板の粘着、凝集や、血漿タンパク質の付着が起りにくく、医療材料として有用であることが記載されている。

【0004】

2

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記のMPC単独の重合体は水溶性であり、血液等の体液と接触すると容易に溶解するため、医療材料として用いることができない。さらに、MPCと疎水性モノマーであるメタクリル酸エステルとの共重合体を基材表面に被覆した医療材料は、血液と接触するような条件下で短時間使用する場合には問題は少ないが、長時間使用する場合には、基材表面に被覆された共重合体が徐々に血液中に溶出し、血液適合性が長時間持続しないという欠点がある。さらに、溶出した共重合体が体内に入ると予期し得ぬ危険性を生じる可能性があるため、医療材料としてより安全に使用できるものが求められている。

【0005】本発明の第一の目的は、医療用具、人工臓器等の医療材料として好適な、血液適合性に優れた医療材料用合成高分子を提供することにある。本発明の第二の目的は、血液適合性が長期わたって安定に保持される医療材料を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、ホスホリルコリン基含有単量体および加水分解によりシラノール基を生成するシラン含有単量体からなる単量体混合物の共重合体で基材表面を被覆した医療材料が、長期にわたって血液適合性を保持していることを見出し、本発明にいたった。

【0007】本発明によれば上記の第一の目的は、ホスホリルコリン基の含有量が5～90モル%および加水分解によりシラノール基を生成するシラン含有単量体単位の含有量が0.01～10モル%である医療材料用合成高分子を提供することにより達成される。

【0008】本発明の第二の目的は、上記の医療材料用合成高分子を基材表面に被覆した医療材料を提供することにより達成される。

【0009】本発明の医療材料用合成高分子は、ホスホリルコリン基を含有することにより血液適合性を発現する。ホスホリルコリン基の含有量は5～90モル%であり、25～90モル%が好ましい。ホスホリルコリン基の含有量が5モル%未満の場合には血液適合性が十分発現されないため好ましくない。

【0010】ホスホリルコリン基含有単量体としては、例えば、MPC、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、6-メタクリロイルオキシヘキシルホスホリルコリン、10-メタクリロイルオキシノニルホスホリルコリン、アリルホスホリルコリン、ブテニルホスホリルコリン、ヘキセニルホスホリルコリン、オクテニルホスホリルコリン、デセニルホスホリルコリン等を挙げることができる。なかでもMPCが、重合性が優れている点、入手が容易である点等から好ましい。これらのホスホリルコリン基含有単量体は、単独または2種以上の組み合わせで用いられる。

【0011】加水分解によりシラノール基を生成するシ

3

ラン含有単量体単位は、重合性の二重結合含有基および加水分解によりシラノール基を生成するシラン基を共に有する化合物を重合させることにより得られる。重合性の二重結合含有基としては、ビニル基、(メタ)アクリロキシ基、(メタ)アクリルアミド基等を挙げることができる。なかでも(メタ)アクリロキシ基が、MPCとの共重合性が優れている点から好ましい。加水分解によりシラノール基を生成するシラン基とは、水と接触すると容易に加水分解を受け、シラノール基を生成する基であり、例えば、ハロゲン化シラン基、アルコキシシラン基、フェノキシシラン基、アセトキシシラン基等を挙げることができる。なかでもハロゲン化シラン基およびアルコキシシラン基が、シラノール基を生成し易い点から好ましい。

【0012】上記のシラン含有単量体としては、例えば、ビニルトリメトキシシラン、ビニルメチルジメトキシシラン、ビニルジメチルメトキシシラン、ビニルトリエトキシシラン、ビニルトリクロロシラン、ビニルメチルジクロロシラン、ビニルトリアセトキシシラン、ビニルトリフェノキシシラン、ビニルトリイソプロポキシシラン、ビニルトリス(β-メトキシエトキシ)シラン、ビニルイソブチルジメトキシシラン、ビニルメトキシジブトキシシラン、ビニルトリヘキシルオキシシラン、ビニルトリオクチルオキシシラン、ビニルメチルジラウリルオキシシラン、アリルトリクロロシラン、フェニルアリルジクロロシラン、アリルトリメトキシシラン、アリルメチルジメトキシシラン、アリルトリエトキシシラン、アリルジメチルエトキシシラン、3-ブテニルトリメトキシシラン、5-ヘキセニルジメチルクロロシラン、7-オクテニルトリクロロシラン、19-ドデカニルトリメトキシシラン、ステリルエチルトリメトキシシラン等のビニルシラン化合物；3-(メタ)アクリロキシプロベニルトリメトキシシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルビス(トリメチルシロキシ)メチルシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルジメチルクロロシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルジメチルエトキシシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルメチルジクロロシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルメチルジエトキシシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルトリクロロシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルトリプロモシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルトリメトキシシラン、3-(メタ)アクリロキシプロピルトリス(メトキシエトキシ)シラン、8-(メタ)アクリロキシオクタニルトリメトキシシラン、11-(メタ)アクリロキシウンデニルトリメトキシシラン等の(メタ)アクリロキシアルキルシラン化合物；3-(メタ)アクリルアミドプロピルトリメトキシシラン、3-(メタ)アクリルアミドプロピルトリエトキシシラン、3-(メタ)アクリルアミドトリス(β-メトキシエトキシ)シラン、2-(メタ)アクリルアミドエチル

4

トリメトキシシラン、3-(メタ)アクリルアミドプロピルトリアセトキシシラン、4-(メタ)アクリルアミドブチルトリアセトキシシラン、3-(N-メチルー(メタ)アクリルアミド)プロピルトリメトキシシラン、2-(N-メチルー(メタ)アクリルアミド)エチルトリアセトキシシラン、2-(メタ)アクリルアミド-2-メチルプロピルクロロジメトキシシラン等の(メタ)アクリルアミドシラン化合物等を挙げることができる。なかでも3-メタクリロキシプロピルトリクロロシラン、3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、3-メタクリロキシプロピルトリエトキシシランが、MPCとの共重合性が優れている点、入手が容易である点等から好ましい。これらのシラン含有単量体は、単独または2種以上の組み合わせで用いられる。

【0013】本発明の医療材料用合成高分子は、加水分解によりシラノール基を生成するシラン含有単量体単位を全構造単位に対して0.01~10モル%含有しており、0.1~10モル%含有しているのが好ましい。該構造単位が0.01モル%未満では加水分解により生成するシラノール基が少ないため、共重合体間の架橋結合や、合成高分子と基材表面との結合が弱く、合成高分子が水や血液等に接触すると容易に脱離するため好ましくない。また、該構造単位が10モル%を越える場合には、共重合体間の架橋結合が非常に強くなり、ホスホリルコリン基の自由度が低下するため、ホスホリルコリン基に由来する血液適合性が発現され難くなる傾向があるので好ましくない。

【0014】本発明の医療材料用合成高分子は、ホスホリルコリン基含有単量体および上記のシラン含有単量体の他に、他の共重合性単量体を用いて製造することができる。該共重合性単量体単位は、全構造単位に対して0~95モル%含有されているのが好ましく、10~75モル%含有されているのがより好ましい。本発明で使用し得る他の共重合性単量体としては、例えば、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸n-ブチル、メタクリル酸ヘキシル、2-ヒドロキシエチルメタクリレート等のメタクリル酸エステル類；ビニルクロライド、アクリロニトリル、ビニルピロリドン、スチレン、酢酸ビニル等の共重合性単量体を挙げることができる。なかでもメタクリル酸メチル、メタクリル酸n-ブチル等の疎水性単量体が適量含まれると、得られる合成高分子と未重合の単量体との分離精製工程が容易になる点において好ましい。これらの共重合性単量体は、単独または2種以上の組み合わせで用いられる。

【0015】本発明の医療材料用合成高分子は、例えば、ホスホリルコリン基含有単量体と前記のシラン含有単量体を含有する単量体混合物を、重合開始剤存在下、溶媒中で重合することにより得られる。

【0016】溶媒としては単量体が溶解するものであれ

5

ばよく、例えば、メタノール、エタノール、*t*-ブチルアルコール、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム等を挙げることができる。これらの溶媒は、単独または2種以上の組み合わせで用いられる。

【0017】重合開始剤としては通常のラジカル開始剤ならいずれでもよく、例えば、2, 2'-アゾビスイソブチルニトリル（以下「AIBN」という）、1, 1'-アゾビス（シクロヘキサン-1-カルボニトリル）等のアゾ化合物、過酸化ベンゾイル、過酸化ラウリル等の有機過酸化物等を挙げることができる。

【0018】本発明の医療材料用合成高分子は、使用目的により種々の分子量のものが得られるが、得られる合成高分子と未重合の単量体との分離精製工程が容易になる点より、数平均分子量は5000以上が好ましく、10000以上がより好ましい。

【0019】本発明の医療材料用合成高分子自身を成形して医療材料を得ることもできるが、市販の医療材料の基材表面を該合成高分子で被覆することにより、容易に医療材料に血液適合性を付与することが可能である。

【0020】基材表面への医療材料用合成高分子の被覆は、例えば、少量の水を含有する有機溶剤に該合成高分子を1~10重量%濃度になるように溶解した溶液を調製し、浸漬、吹きつけ等の公知の方法で基材表面に塗布した後、室温下ないしは加温下にて乾燥させることにより行われる。有機溶剤中に含有される水により加水分解が生じ、該合成高分子中にシラノール基が生成する。含水量が少ないとシラノール基の生成が不十分で、架橋結合や該合成高分子と基材との結合が弱くなる。一方、含水量が多くなると乾燥に時間がかかるようになる。理論上加水分解によりシラノール基を生成するのに必要な水が含有されていれば十分であるが、溶液の調製の容易さを考えると、含水量が約1~5%程度のものが好ましい。

【0021】有機溶剤としては、医療材料の基材表面を変成させないものが用いられる。例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトン等の単独溶媒またはこれらの混合溶剤が使用される。なかでも、メタノールおよびエタノールが、通常の医療材料の基材表面を変成させることがなく、また沸点が低いため乾燥しやすく好ましい。

【0022】基材表面への医療材料用合成高分子の被覆量としては、基材表面1cm<sup>2</sup>当たりホスホリルコリン基が10<sup>-10</sup>~10<sup>-5</sup>モルであるのが好ましく、10<sup>-9</sup>~10<sup>-6</sup>モルであるのがより好ましい。基材表面1cm<sup>2</sup>当たりホスホリルコリン基が10<sup>-10</sup>モル未満の場合には、血液適合性が十分発揮されないのが好ましくない。

【0023】上記の基材としては、公知の医療材料であれば問題なく使用され、特に表面にシラノール基と共有結合可能な水酸基等の基を有しているものが好ましい。

6

また、表面にシラノール基と結合可能な基を有しないものに、酸化処理により水酸基を導入したものも使用することができる。このような基材としては、例えば、血液バッグ、血液回路、カテーテル等に使用されているポリウレタン類、ポリ塩化ビニル類；注射器、容器等に使用されているポリカーボネート類、メチルメタクリレート等のアクリル類、ポリプロピレン等のポリオレフィン類、ガラス類；人工血管等に使用されているナイロン等のポリアミド類；人工腎等の血液処理膜に使用されているポリスルホン類、セルロース、セルロースアセテート等のセルロース類、エチレン-ビニルアルコール等のポリビニルアルコール類を挙げることができる。

【0024】基材表面の酸化処理は、公知の方法により行うことができる。例えば、酸素ガスを含む気体中でプラズマ処理する方法、または過マンガン酸塩を含む硫酸溶液等で化学処理する方法が挙げられる。プラズマ処理する方法は、医療材料を短時間で大量に処理することができ、さらにガス中で処理するために医療材料を洗浄に保つことができるため好ましい。化学処理する方法は、複雑な形状を有するもの、容器内面などのプラズマ処理できないものをも処理することができ、適用範囲が広い。一般に、血液と接触する医療材料は、チューブ、中空糸およびボトルなどの複雑な形状をしたものが多く、化学処理する方法が有利である。

【0025】本発明の医療材料用合成高分子を溶解した溶液を基材表面に塗布した後、乾燥させる工程において、該合成高分子中のシラノール基は該合成高分子中の他のシラノール基と、または該合成高分子中の水酸基、アミノ基等と脱水縮合して架橋を生成しゲル化する。さらに基材表面に水酸基、カルボニル基、アミノ基、アミド基等が存在すると、該合成高分子中のシラノール基は基材表面のこれらの基と脱水縮合し、共有結合にて基材表面に結合することができる。シラノール基の脱水縮合により形成される共有結合は加水分解されにくい性質があるので、基材表面に被覆された該合成高分子は容易に脱離してしまうことはない。シラノール基の脱水縮合は加熱処理により促進される。医療材料が熱により変成されない温度範囲内、例えば、60~120℃で30分間~24時間加熱処理するのが好ましい。

【0026】本発明の医療材料用合成高分子は血液適合性に優れており、血液と接触しても血栓が生じにくく、補体の活性化も起こりにくい。また、該医療材料用合成高分子で表面が被覆された医療材料は、基材表面に被覆された血液適合性に優れた該合成高分子が容易に脱離することがないので、血液適合性が長期間にわたって保持される。したがって、本発明の医療材料は、カテーテル、血液回路、血液バッグ、血液透析膜、人工血管等のように、長期にわたって血液と接触して使用されるあらゆる医療用具の材料として好適なものである。

【0027】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0028】実施例1

MPC（日本油脂（株）製）13.23g（45モル%）、3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン0.124g（0.5モル%）、メタクリル酸n-ブチル6.32g（44.5モル%）、2-ヒドロキシエチルメタクリレート1.3g（10モル%）およびAIBN0.1gを、メタノール40mlおよびテトラヒドロフラン60mlの混合液に溶解し、アルゴンガスにて反応容器内を十分に置換した。この反応容器を60℃の温浴中に24時間浸漬することにより、重合反応を行った。冷却後、重合溶液をクロロホルムに注ぎポリマーを沈澱させた。濾別した沈澱物をメタノールに溶解後、再度クロロホルムに注ぎポリマーを沈澱させる操作を2回繰り返し、最後はクロロホルムに代えてエチルエーテルで沈澱させ、ポリマーの沈澱物を濾別した後、真空乾燥にて乾燥させた。収率は50%であった。得られた合成高分子におけるホスホリルコリン基およびシラン含有単量体単位の含有量、および合成高分子の数平均分子量は下記の表1に示すとおりであった。なお、合成高分子におけるホスホリルコリン基およびシラン含有単量体単位の含有量は、プロトンNMRより求めた。メタクリル酸のメチル基の水素（1ppm付近）を基準にして、ホスホリルコリン基の含有量は、空素原子に直接結合した炭素上のメチル基、メチレン基の水素（2.95ppm）から求め、シラン含有単量体単位の含有量は、シリル基のメトキシ基の水素（3.1ppm）から求めた。合成高分子の数平均分子量は、GPC法により標準ポリスチレン検量線から求めた。

#### 【0029】実施例2

各モノマーの使用割合を、MPC8.82g（30モル%）、11-メタクリロキシウンデニルトリメトキシシラン0.18g（0.5モル%）、メタクリル酸メチル6.0g（60モル%）、2-ヒドロキシプロピルメタ\*

\*クリレート1.22g（9.5モル%）に代えた以外は、実施例1と同様にして合成高分子を得た。収率は62%であった。得られた合成高分子におけるホスホリルコリン基およびシラン含有単量体単位の含有量、および合成高分子の数平均分子量は下記の表1に示すとおりであった。

#### 【0030】実施例3

各モノマーの使用割合を、MPC23.52g（80モル%）、メタクリロキシプロピルトリクロロシラン1.31g（5モル%）、メタクリル酸n-ブチル2.13g（15モル%）に代えた以外は、実施例1と同様にして合成高分子を得た。収率は35%であった。得られた合成高分子におけるホスホリルコリン基およびシラン含有単量体単位の含有量、および合成高分子の数平均分子量は下記の表1に示すとおりであった。

#### 【0031】比較例1

各モノマーの使用割合を、MPC8.82g（30モル%）、メタクリル酸メチル6.0g（60モル%）、2-ヒドロキシプロピルメタクリレート1.22g（10モル%）に変更し、シラン含有単量体を使用しないこと以外は実施例1と同様にして合成高分子を得た。収率は57%であった。得られた合成高分子におけるホスホリルコリン基の含有量、および合成高分子の数平均分子量は下記の表1に示すとおりであった。

#### 【0032】比較例2

各モノマーの使用割合を、MPC23.52g（84モル%）、メタクリル酸n-ブチル2.13g（16モル%）に変更し、シラン含有単量体を使用しないこと以外は実施例1と同様にして合成高分子を得た。収率は62%であった。得られた合成高分子におけるホスホリルコリン基の含有量、および合成高分子の数平均分子量は下記の表1に示すとおりであった。

#### 【0033】

#### 【表1】

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2
<b>含有量（モル%）</b>					
ホスホリルコリン基	44.0	32.0	78.0	31.0	83.0
3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン単位	0.6	—	—	—	—
11-メタクリロキシウンデニルトリメトキシシラン単位	—	0.7	—	—	—
3-メタクリロキシプロピルメタクリレート単位	—	—	5.2	—	—
<b>数平均分子量</b>	56000	26000	37000	29000	34000

#### 【0034】実施例4

内径10mmの凝集用試験管（ガラス管）を使用し、下記の方法に従って凝集用試験管内面に実施例1で得られた合成高分子を被覆した。実施例1で得られた合成高分子をメタノール/水/酢酸（95/4.5/0.5）に

3%濃度になるように溶解した溶液に、凝集用試験管を10分間浸漬し、室温にて乾燥した後、80℃で12時間加熱処理することにより、合成高分子で被覆された凝集用試験管を得た。X線元素分析により基材表面のホスホリルコリン基量を測定したところ、 $6 \times 10^{-7}$ モル/

9

$\text{cm}^2$ であった。この凝集用試験管に成人の新鮮血  $1\text{ml}$  を注ぎ、1分毎に血液の状態を観察し、血液の流動性が失われる時間（凝固時間）を測定したところ、約30分であった。

#### 【0035】比較例3

合成高分子で被覆されていない凝集用試験管を用いて、実施例4と同様な方法で血液の凝固時間を測定したところ、約5分であった。

#### 【0036】実施例5

血液回路として汎用されているポリ塩化ビニールチューブ（内径  $3\text{mm}$ ）を使用し、下記の方法に従ってチューブ内面に実施例3で得られた合成高分子を被覆した。2%過マンガン酸カリウムを含む40%硫酸水溶液をポリ塩化ビニールチューブ内で1時間循環させた後、蒸留水を10分間流して洗浄し、乾燥することにより、内表面に水酸基が導入されたポリ塩化ビニールチューブが得られた。0.5%の酢酸水溶液を含む99%エタノール溶液に、実施例3で得られた合成高分子を5%濃度になるよう溶解した溶液を、内表面に水酸基が導入されたポリ塩化ビニールチューブ内で5分間循環させ、室温にて乾燥させた後、 $50^\circ\text{C}$ で1時間加熱処理することにより、合成高分子で被覆されたポリ塩化ビニールチューブが得られた。X線元素分析により基材表面のホスホリルコリン基量を測定したところ、 $3 \times 10^{-6}$  モル/ $\text{cm}^2$ であった。このポリ塩化ビニールチューブを長さ  $5\text{cm}$  に切りとり、家兎の腹部大動脈の一部に置き換える形で埋め込んだ。1日後、家兎に埋め込んだポリ塩化ビニールチューブを取り出し、グルタルアルデヒドにて固定化した後、チューブ内表面を電子顕微鏡にて観察したところ、僅かにタンパク質が付着しているだけであった。

#### 【0037】比較例4

チューブ内面をエタノール溶液で洗浄しただけの塩化ビニールチューブを用いて実施例5と同様な方法で家兎に埋め込んだ後、チューブ内表面を電子顕微鏡にて観察したところ、タンパク質が多量に付着し、白色血栓の形成が相当進んでいた。

#### 【0038】実施例6

内径  $300\mu\text{m}$  のポリスルホン中空糸膜が  $0.1\text{mm}^2$  組み込まれた血液成分分離用モジュールを使用し、下記の方法に従って血液接触部位に実施例2で得られた合成高分子を被覆した。95%エタノール溶液に実施例2で得た合成高分子を0.5%濃度になるよう溶解した溶液を、モジュールの血液接触部位に30分間循環させ、室温にて乾燥させた。同条件で再度合成高分子を含有するエタノール溶液を循環させ、室温にて乾燥させた後、 $100^\circ\text{C}$ で30分間加熱処理することにより、血液接触部位が合成高分子で被覆されたモジュールが得られた。このモジュールを血液回路と接続し、クエン酸添加血より得た多血小板血漿（血小板数約  $10$  万個/ $\mu\text{l}$ ）を流速  $0.3\text{ml/min}$  で約10分間流し、モジュールを通過して

10

きた多血小板血漿の血小板数を測定した。血液回路のみを通過させた多血小板血漿の血小板数をブランクにして血小板の回収率を求めたところ、95%以上であった。

#### 【0039】比較例5

ポリスルホン中空糸膜が組み込まれた血液成分分離用モジュールの血液接触部位をエタノール溶液で洗浄し、乾燥させた後、実施例6と同様な方法で血小板の回収率を求めたところ、約50%であった。

#### 【0040】実施例7

カバーガラスを使用し、下記の方法に従ってカバーガラスに実施例3で得られた合成高分子を被覆した。実施例3で得られた合成高分子を95%エタノール溶液に5%濃度になるように溶解した溶液に、カバーガラスを10分間浸漬し、室温にて乾燥した後、 $100^\circ\text{C}$ で6時間加熱処理することにより、合成高分子で被覆されたカバーガラスを得た。X線元素分析により基材表面のホスホリルコリン基量を測定したところ、 $5 \times 10^{-6}$  モル/ $\text{cm}^2$ であった。このカバーガラスを  $50^\circ\text{C}$  の温水中に浸漬し、6時間毎に取り出し、乾燥後、赤外スペクトルを測定して、合成高分子のメタクリル酸エステルのカルボニル基由来の  $1720\text{cm}^{-1}$  付近の吸収の変化を追跡した。24時間後までは徐々に減少し、その後はほぼ一定となり、48時間後でも合成高分子が80%以上残存していることが確認され、温水に対して耐久性のあることが示された。さらに、 $50^\circ\text{C}$  の温水中に48時間浸漬したカバーガラスを、実施例3で得られた合成高分子で内面が被覆されたポリメチルメタクリレート製シャーレに入れ、これに成人新鮮血  $30\text{ml}$  を注ぎ、 $37^\circ\text{C}$ 、30分間穏やかに振盪させた。その後カバーガラスを取り出し、水洗後、乾燥してカバーガラスの表面を光学顕微鏡にて観察したところ、付着物はほとんど認められなかった。

#### 【0041】比較例6、7

実施例3で得られた合成高分子に代えて、比較例1または比較例2で得られた共重合体を使用し、実施例7と同様な方法でカバーガラスを被覆し、温水中での耐久性を検討した。いずれの場合も、 $1720\text{cm}^{-1}$  付近の吸収は6時間後にほとんど消失してしまい、24時間後には全く吸収が見られなくなった。さらに、 $50^\circ\text{C}$  の温水中に24時間浸漬したカバーガラスを、実施例7と同様に成人新鮮血に浸漬し、カバーガラスの表面を光学顕微鏡にて観察したところ、フィブリンの付着が認められた。このように、加水分解によりシラノール基を生成するシラン含有単量体単位を有しない共重合体を被覆した材料の場合、短時間で該共重合体が脱離し、血液適合性が長時間持続しないことがわかる。

#### 【0042】

【発明の効果】本発明の医療材料用合成高分子は血液適合性に優れており、血液と接触しても血栓が生じにくい。また、該医療材料用合成高分子で表面が被覆された

11

12

医療材料は、基材表面に被覆された血液適合性に優れた  
合成高分子が容易に脱離することがないので、血液適合

性が長期間にわたって安定に保持される。

---

フロントページの続き

(72)発明者 檜垣 達彦

大阪市北区梅田1丁目12番39号 株式会社

クラレ内



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**